

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年12 月29 日 (29.12.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/113343 A1

(51) 国際特許分類:  
A61K 31/55, A61P 37/08

C07D 487/04,

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/008729

(22) 国際出願日: 2004 年6 月21 日 (21.06.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-175347 2003 年6 月19 日 (19.06.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒1048002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北原 進一 (KI-TAHARA, Shinichi) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 開発技術研究所内 Kanagawa (JP). 山口 利博 (YAMAGUCHI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 開発技術研究所内 Kanagawa (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

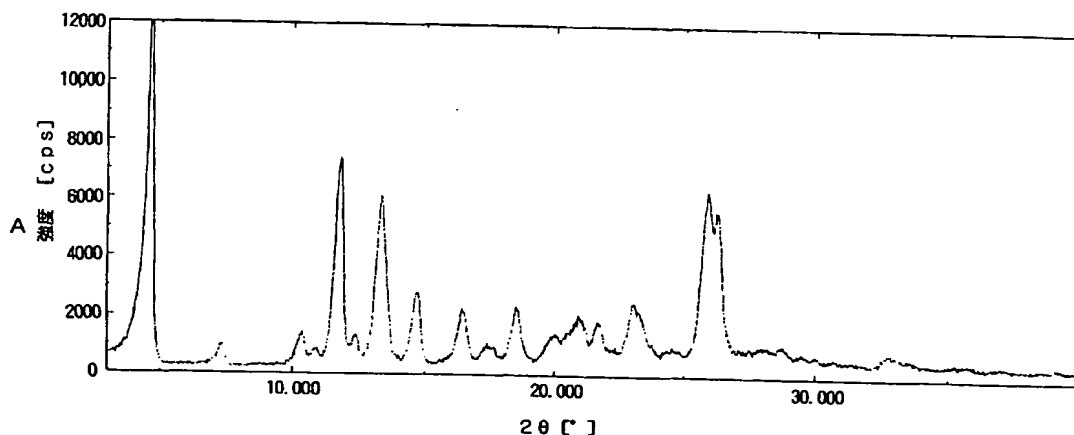
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TRICYCLIC TRIAZOLOBENZAZEPINE DERIVATIVE PRODUCED AS NOVEL CRYSTALLINE SUBSTANCE

(54) 発明の名称: 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の新規結晶性物質



A...INTENSITY [cps]

(57) Abstract: A tricyclic triazolobenzazepine derivative produced as a novel crystalline substance is disclosed which is excellent in solubility and absorbability.

(57) 要約: 本発明は、溶解性および吸収性に優れた三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の新規な結晶性物質を提供するものである。

## 明 細 書

## 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の新規結晶性物質

## 発明の背景

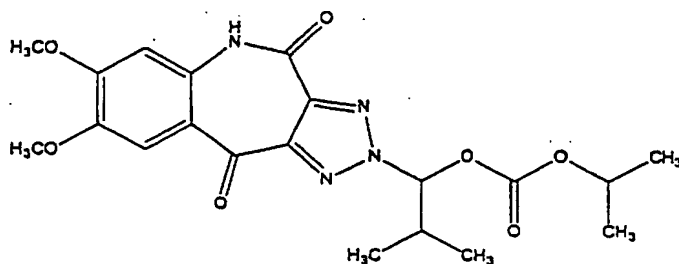
## [0001] 技術分野

本発明は、医薬品として有用な2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの新規な結晶性物質に関する。

## [0002] 背景技術

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(以下、本明細書において「化合物A」という)は、下記の化学構造を示す化合物であり、WO99/16770号公報(日本特許第3188482号公報、米国特許第6372735号公報)に記載されているように抗アレルギー剤としての利用が期待されている(これら公報の記載は引用することにより本明細書の開示の一部とされる)。

[化1]



[0003] 前記公報記載の方法に準じて得られる化合物Aの粗製物を塩化メチレンに溶解させ、メタノールを用いて再結晶させる場合、安定な化合物Aの結晶性物質を得ることができる(以下、「 $\alpha$ 型結晶性物質」という)。しかしながら、この $\alpha$ 型結晶性物質は水などの溶媒に対して難溶性であり、そのままの形態では生体内に吸収されにくいことが、本発明者らの実験から明らかとなった。好適な化合物Aの薬理活性を発現させる製剤を設計・製造するためには、溶解性および吸収性に優れた化合物Aの新規な形態を創出することが望まれる。

[0004] 本発明者らは、今般、溶解性および吸収性に優れた化合物Aの新規な結晶性物質を得ることに成功した。本発明はこれらの知見に基づくものである。

従って、本発明は、溶解性および吸収性に優れた化合物Aの新規結晶性物質の提供をその目的としている。

#### 発明の概要

[0005] そして、本発明による化合物Aの結晶性物質は、粉末X線回折パターンにおいて、回折角( $2\theta$ ):  $4.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $7.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ$  に回折ピークを示すものである。

[0006] 本発明による化合物Aの結晶性物質は、水およびメタノール、エタノール等の水性有機溶媒に対して優れた溶解性を示すことができる。さらに、本発明による化合物Aの結晶性物質は、生体への吸収性に優れており、化合物Aについて顕著に優れた生物学的利用能を有するものである。

#### 図面の簡単な説明

[0007] [図1]は、実施例1により得られた化合物Aの結晶性物質の粉末X線回折パターンである。

[図2]は、参考例1により得られた化合物Aの結晶性物質の粉末X線回折パターンである。

[図3]は、実施例1により得られた化合物Aの結晶性物質のDSCカーブである。

[図4]は、参考例1により得られた化合物Aの結晶性物質のDSCカーブである。

[図5]は、実施例1および参考例1により得られた化合物Aの結晶性物質の濃水への溶解性を示す図である。

[図6]は、実施例1または参考例1により得られた化合物Aの結晶性物質を、それぞれ1重量%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、カニクイザルに経口投与した場合における、化合物Bの血漿中濃度推移を示す図である。

#### 発明の具体的説明

[0008] 本発明による化合物Aの結晶性物質は、粉末X線回折パターンにおいて、回折角( $2\theta$ ):  $4.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $7.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ$  に回折ピークを示す。また、示差走査熱量測定(DSC)によるD

SCチャートにおいて、170〜190℃付近に幅の広い吸熱ピークを示し、さらに225℃付近に鋭い吸熱ピークを示すものである。このように同定された特定の物理化学的性質を示すような化合物A生成物は、本発明者らの知る限りでは、これまで知られておらず、化合物Aの新規な結晶性物質といえる。

[0009] また、本発明による化合物Aの結晶性物質はアレルギー疾患の予防または治療に用いることができる。アレルギー疾患としては、例えば気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性胃腸障害、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などが挙げられる。従って、本発明の別の態様によれば、本発明による化合物Aの結晶性物質を含んでなる組成物、とりわけ医薬組成物が提供される。

[0010] 本発明による化合物Aの結晶性物質は、そのまま経口投与することもできるが、一般的には公知の医薬上許容される担体とともに組成物として調製することができる。

本発明による化合物Aの結晶性物質を経口投与する場合には、公知の薬学的に許容される賦形剤（例えば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、リン酸カルシウム等）、結合剤（例えば、デンプン、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等）、崩壊剤（カルメロースカルシウム、炭酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）などを用いることにより、医療に通常供される錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ドライシロップ剤等の形態に処方することができる。また、本発明による結晶性物質は、水等への溶解性に優れていることから、シロップを含む各種液剤の製造および用時調製において有利に使用することができる。さらに、これらの各種製剤は、長時間にわたって作用が持続する徐放性製剤とすることもできる。

[0011] また、本発明による化合物Aの結晶性物質は、経口投与以外の投与経路を介した各種の治療に適用することができる。そのための剤形としては、舌下錠、坐剤、吸入剤、点鼻剤、点眼剤、さらに経皮吸収製剤としての貼付剤または軟膏・クリーム剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0012] 本発明による化合物Aの結晶性物質は以下の製造方法により、好ましく製造することができる。

化合物Aを、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、および酢酸から選択される少なくとも一つの有機溶媒に、20〜80℃の温度下溶解する。ここで、有

機溶媒は、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドとされる。この溶液を、所望により濾過した後、攪拌下、20ー40℃の水に約1ー3時間かけて滴下し、析出する沈殿物を濾取する。この沈殿物を、20ー40℃の水にて洗浄した後、20ー60℃にて減圧して乾燥させることにより、本発明による化合物Aの結晶性物質を得ることができる。

- [0013] また、以上から明らかなように、本発明による別の態様によれば、医薬組成物の製造のための、本発明による化合物Aの結晶性物質の使用が提供される。また、本発明による別の態様によれば、抗アレルギー薬の製造のための、本発明による化合物Aの結晶性物質の使用が提供される。また、本発明の別の態様によれば、本発明による化合物Aの結晶性物質をヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アレルギー疾患の予防または治療方法が提供される。

#### 実施例

- [0014] 以下、本発明を実施例によってより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、以下において、本発明による化合物Aの結晶性物質を「 $\beta$ 型結晶性物質」という。

[0015] 実施例1: 化合物Aの $\beta$ 型結晶性物質の製造法1

WO99/16770号公報の実施例20に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末25.0gをN, N-ジメチルホルムアミド0.53Lに加え、約50℃に加熱しながら溶解させた後、この溶液を濾過した。得られた濾液を、攪拌下水2.5Lに約1時間かけて滴下して、析出した沈殿物を濾取した。この沈殿物を、1.25Lの水にて2度洗浄した後、室温減圧下にて16時間、40℃減圧下にて1日乾燥させ、 $\beta$ 型結晶性物質を得た(24.2g、収率96.8%)。

[0016] 実施例2: 化合物Aの $\beta$ 型結晶性物質の製造法2

WO99/16770号公報の実施例20に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末25.6gを、ジメチルスルホキシド1Lに加え、約60℃に加熱しながら溶解させた後、この溶液を濾過した。得られた濾液を、パドル回転数200rpmで攪拌している水15Lに、約1.5時間かけて滴下し、析出した沈殿物を濾取した。この沈殿物を、2Lの水にて2度洗浄した後、室温減圧下で1日、40℃減圧下で1日乾燥させ、 $\beta$ 型結晶性物

質を得た(23.5g、収率91.8%)。

[0017] 実施例3:化合物Aの $\beta$ 型結晶性物質の製造法3

WO99/16770号公報実施例20に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末9.98gを、N, N-ジメチルホルムアミド0.4Lに加え、約60°Cに加熱しながら溶解させた後、この溶液を濾過をした。得られた濾液を、パドル回転数200rpmで攪拌している水6Lに約40分間かけて滴下し、析出した沈殿物を濾取した。この沈殿物を、1.2Lの水にて2度洗浄した後、室温減圧下にて1日乾燥させ、 $\beta$ 型結晶性物質を得た(9.62g、収率96.4%)。

[0018] 参考例1:化合物Aの $\alpha$ 型結晶性物質の製造法

WO99/16770号公報の実施例20に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末10.01gに塩化メチレン0.2Lを加え、攪拌して懸濁液を得た。次に、ロータリーエバポレータを用いて、この懸濁液中の溶媒を留去した。得られた残留物に2-プロパノール0.2Lを加えて3時間攪拌し、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、得られた濾取物に、再度2-プロパノール0.2Lを加え3時間攪拌し、懸濁液を得た。さらに、この懸濁液を濾過し、得られた濾取物に10% 2-プロパノール水溶液を0.2L加えて、1日攪拌して懸濁液を得た。この懸濁液を濾過後、得られた濾取物を約18時間室温にて減圧乾燥させ、化合物Aの $\alpha$ 型結晶性物質を得た(9.79g、収率97.8%)。

[0019] 試験例1 :粉末X線回折

実施例1により得られた $\beta$ 型結晶性物質及び参考例1により得られた $\alpha$ 型結晶性物質を粉末X線回折装置により評価した。その測定条件は以下の通りであった。

装置:RINT2100(理学電機製)

測定条件:X線;CuK $\alpha_1$ 、管電圧;40kV、管電流;20mA、単色化;グラファイトモノクロメータ、スキャンスピード;4°/min、スキャンステップ;0.02°、走査軸;2 $\theta$ / $\theta$ 、走査範囲;2 $\theta$ =3~40°

[0020] 実施例1により得られた $\beta$ 型結晶性物質の粉末X線回折パターンは図1に示される通りであり、参考例1により得られた $\alpha$ 型結晶性物質の粉末X線回折パターンは図2に示される通りであった。 $\beta$ 型結晶性物質は、回折角(2 $\theta$ ):4.7 $\pm$ 0.1°、7.4 $\pm$ 0.1°、11.8 $\pm$ 0.1°、13.4 $\pm$ 0.1°、16.5 $\pm$ 0.1°、18.6 $\pm$ 0.1°に特徴

的な回折ピークを示していた。一方、 $\alpha$ 型結晶性物質は、 $11.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.1^\circ$  に特徴的な回折ピークを示していた。 $\beta$ 型結晶性物質と $\alpha$ 型結晶性物質の粉末X線回折パターンは明確に異なっていた。

[0021] 試験例2: DSC

実施例1により得られた $\beta$ 型結晶性物質および参考例1により得られた $\alpha$ 型結晶性物質を示差走査熱量計により評価した。その測定条件は下記の通りであった。

装置: DSC220U (セイコーインスツルメンツ製)

測定条件: パン; アルミニウム製開放パン、雰囲気; 窒素、ガス流量;  $50 \text{ mL/min}$ 、昇温速度;  $5^\circ \text{C/min}$ 、測定温度範囲;  $50 \sim 280^\circ \text{C}$

[0022] 実施例1により得られた $\beta$ 型結晶性物質は、図3に示されるDSCカーブにおいて、 $170^\circ \text{C}$ から $190^\circ \text{C}$ 付近に幅の広い吸熱ピークと $225^\circ \text{C}$ 付近に鋭い吸熱ピークを示した。一方、参考例1により得られた $\alpha$ 型結晶性物質は、図4に示されるDSCカーブにおいて、 $243^\circ \text{C}$ 付近に吸熱ピークを示し、 $170^\circ \text{C}$ から $190^\circ \text{C}$ 付近及び $225^\circ \text{C}$ 付近には吸熱ピークを示さなかった。

[0023] 試験例3: 溶解性試験

実施例1により得られた $\beta$ 型結晶性物質または参考例1により得られた $\alpha$ 形結晶性物質を試験サンプルとして用い、水( $37^\circ \text{C}$ )に対する溶解性評価を行った。試験サンプル(約 $10 \text{ mg}$ )を水( $37^\circ \text{C}$ )  $100 \text{ mL}$ 中に加え、 $1000 \text{ rpm}$ にて攪拌した。そして、経時的に採取した試料をメンブランフィルター (Millex LG-13、ミリポア製)を用いて濾過し、濾液中の化合物Aの濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC)にて分析した。その測定条件は以下の通りとした。

[0024] HPLC: LC-10vpシリーズ (島津製作所製)

システムコントローラー: CBM-10A

ポンプ: LC-10Advp

デガッサー: DGS-14A

オートサンプラー: SIL-10Advp

カラムオーブン: CTO-ACvp

検出器: SPD-10Avp

測定波長: 246nm

カラム: Mightysil RP-18 GP 4.6×250mm(関東化学製)

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: メタノール／水混液 (55:45)

流量: 1mL／分

注入量: 10  $\mu$ L

内標準溶液: パラオキシ安息香酸プロピルのアセトニトリル溶液 (濃度: 200  $\mu$ g/mL)

[0025] 実施例1により得られた  $\beta$  型結晶性物質および参考例1により得られた  $\alpha$  型結晶性物質のそれぞれの試験液中における化合物Aの濃度推移は図5に示される通りであった。各サンプリング時間における化合物Aの濃度を比較すると、 $\beta$  型結晶性物質の示す化合物Aの濃度は、 $\alpha$  型結晶性物質の示す化合物Aの濃度の約2〜4倍となっており、 $\beta$  型結晶性物質は  $\alpha$  型結晶性物質よりも水に対する溶解性が高いことが示された。

[0026] 試験例4: 吸収性試験

化合物Aは生体内に吸収されると、その生理活性を発現する本体である7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (以下、化合物Bと称する) に変換される。この化合物Bを指標として、以下の試験を行った。

参考例1により得られた  $\alpha$  型結晶性物質または実施例1により得られた  $\beta$  型結晶性物質を、1重量%メチルセルロース水溶液を用いて懸濁液とした。この懸濁液を、1晩絶食させたカニクイザル (5mg/kg, n=5) に経口投与し、化合物Bの血漿中濃度推移および最終観察時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) を比較することで、試料間の吸収性の差を評価した。採取した血液中の化合物Bの血漿中薬物濃度は下記の方法により定量した。

[0027] 伏在静脈から採取した血液 (1mL) をヘパリン存在下遠心分離 (4℃、3000rpm、10分間) して血漿を得た。得られた血漿 (100  $\mu$ L) に、内標準物質 (7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンナトリウム) を



含有するメタノール溶液(100ng/mL、100  $\mu$  L)およびメタノール(400  $\mu$  L)を添加・攪拌し、遠心分離(4°C、10000rpm、5分間)した。得られた上清に、再度メタノール(300  $\mu$  L)を添加し、上記と同様に遠心分離した後、上清を遠心減圧して濃縮乾固させ、残渣にHPLC移動相(150  $\mu$  L)を加えて再溶解させ、これをHPLC試料とした。試験例2に用いたHPLCの測定条件は以下の通りである。

[0028] HPLCポンプ:600E(日本ウォーターズ製)

オートサンプラー:717plus(日本ウォーターズ製)

検出器:RF-10AXL(島津製作所製)

蛍光検出波長:Ex270nm、Em 466nm

カラム:Cosmosil5C18-AR-II(4.6 $\times$ 150mm、ナカライテスク製)

ガードカラム:Cosmosil5C18-AR(4.6 $\times$ 10mm、ナカライテスク製)

カラム温度:35°C

移動相:10mmol/L リン酸緩衝液(pH7.0):メタノール(75:25)

流速:0.8mL/min

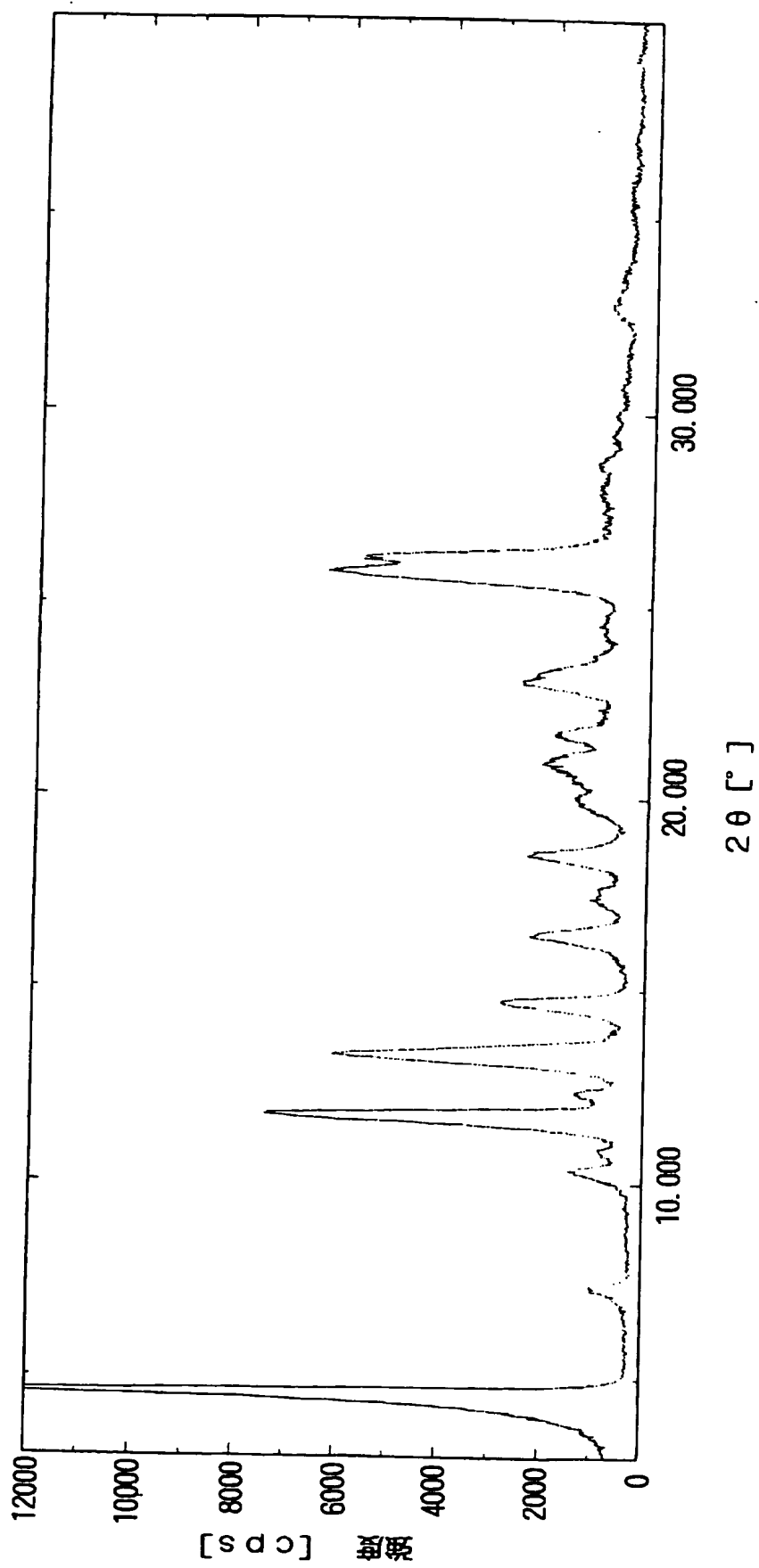
注入量:20  $\mu$  L

[0029] 結果は図6に示される通りであった。化合物Bの血漿中濃度については、 $\beta$ 型結晶性物質の投与群は、 $\alpha$ 型結晶性物質の投与群よりも高い値を示した。さらに、AUCについては、 $\beta$ 型結晶性物質の投与群は、 $\alpha$ 型結晶性物質の投与群よりも約5〜6倍大きかった。

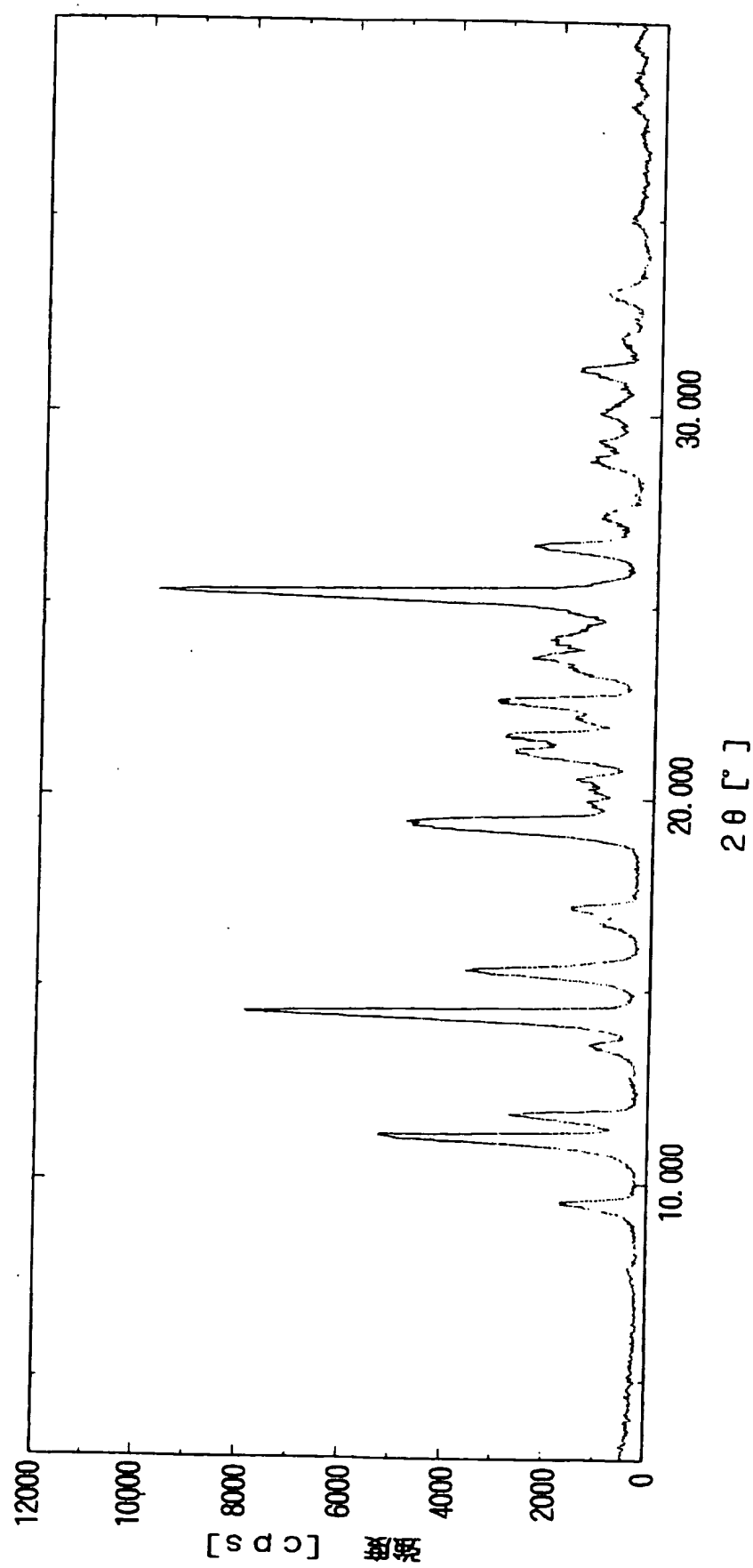
## 請求の範囲

- [1] 粉末X線回折パターンにおいて、回折角( $2\theta$ ): $4.7\pm0.1^\circ$ 、 $7.4\pm0.1^\circ$ 、 $11.8\pm0.1^\circ$ 、 $13.4\pm0.1^\circ$ 、 $16.5\pm0.1^\circ$ 、 $18.6\pm0.1^\circ$  に回折ピークを示す、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの結晶性物質。
- [2] 示差走査熱量測定(DSC)によるDSCチャートにおいて、 $170\sim190^\circ\text{C}$ 付近および $225^\circ\text{C}$ 付近に吸熱ピークを示す、請求項1に記載の結晶性物質。
- [3] 請求項1または2に記載の結晶性物質を含んでなる、組成物。
- [4] 請求項1または2に記載の結晶性物質を含んでなる、医薬組成物。
- [5] 請求項1または2に記載の結晶性物質を含んでなる、抗アレルギー薬。
- [6] 医薬組成物の製造のための、請求項1または2に記載の結晶性物質の使用。
- [7] 抗アレルギー薬の製造のための、請求項1または2に記載の結晶性物質の使用。
- [8] 請求項1または2に記載の結晶性物質をヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アレルギー疾患の予防または治療方法。

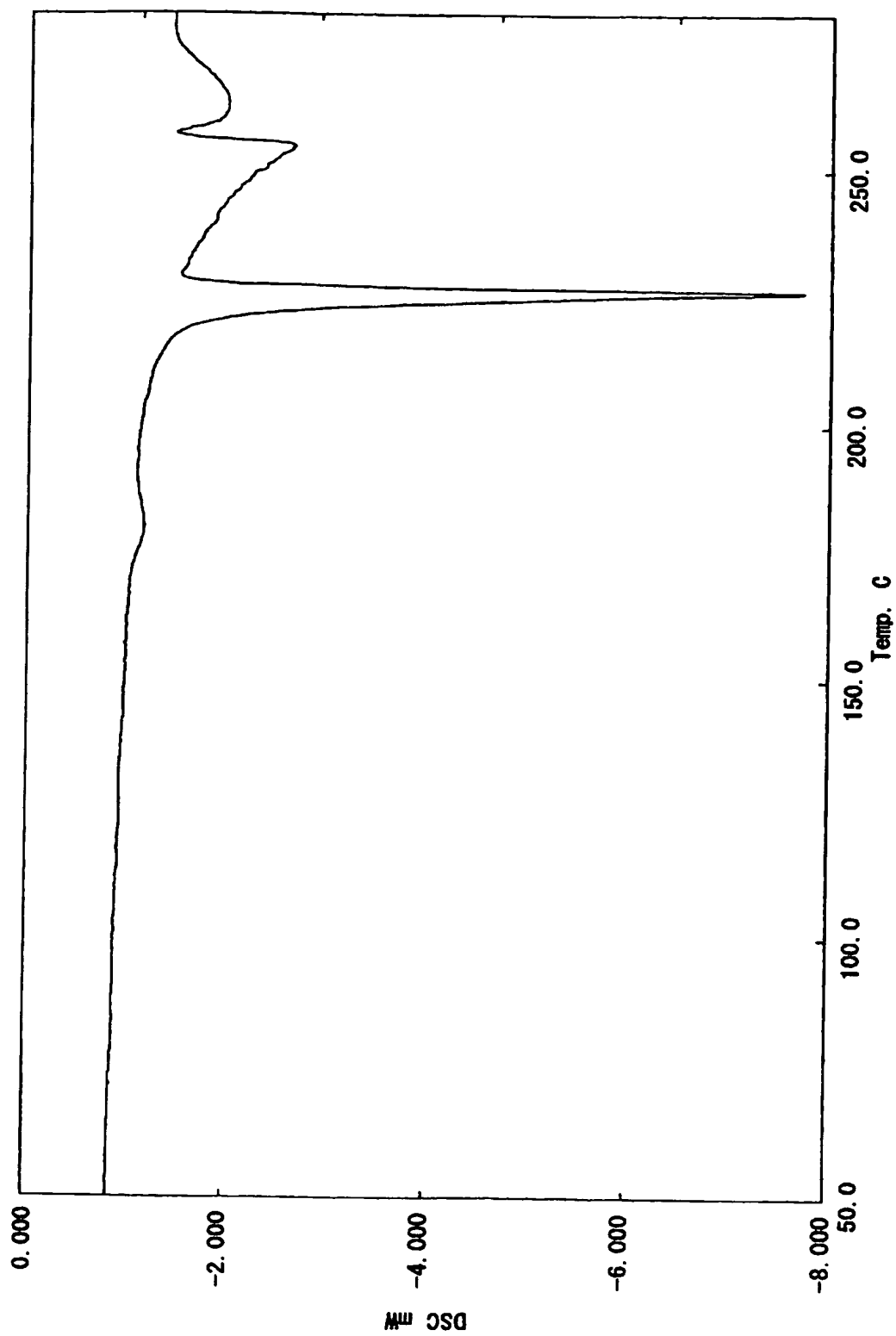
[図1]



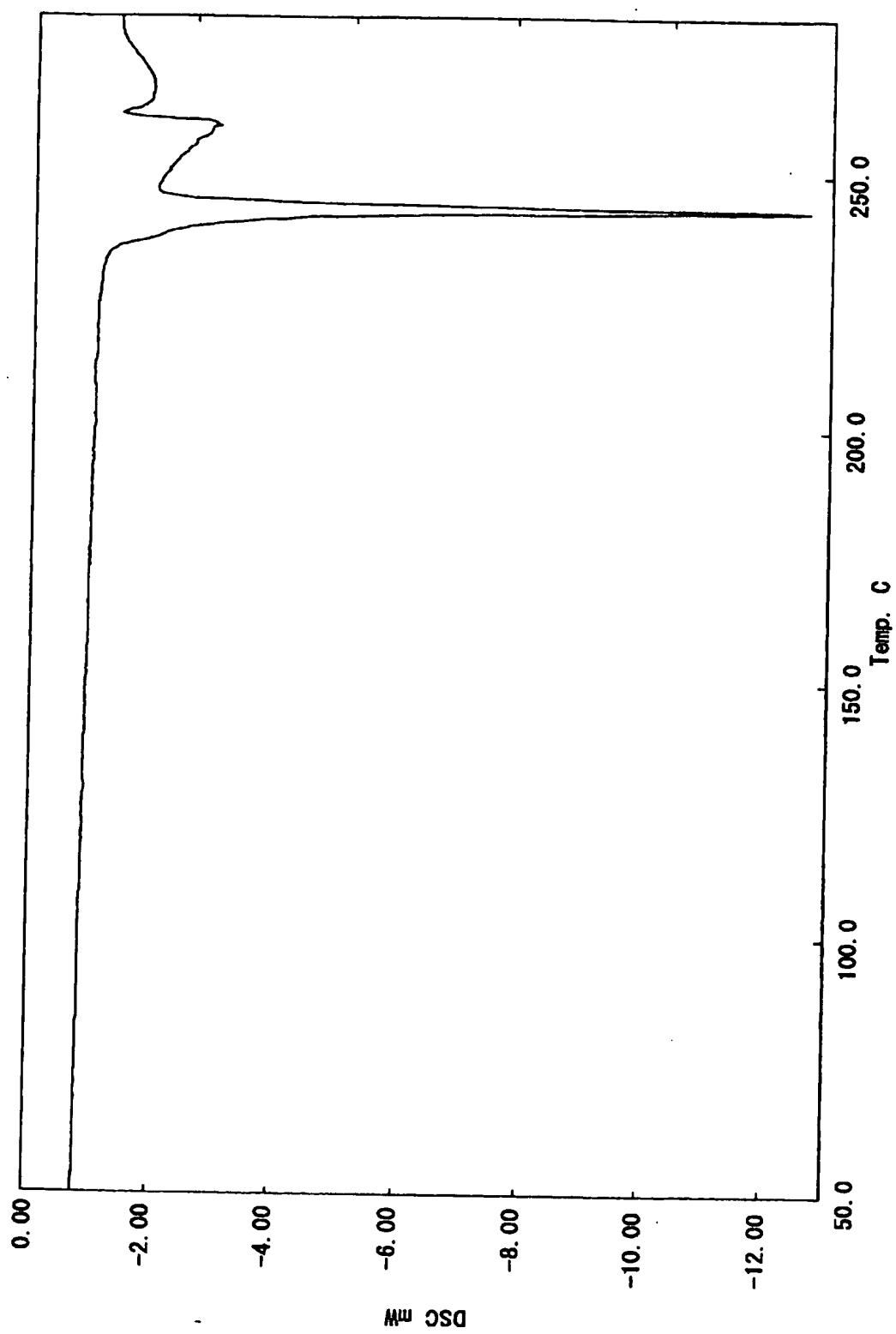
[図2]



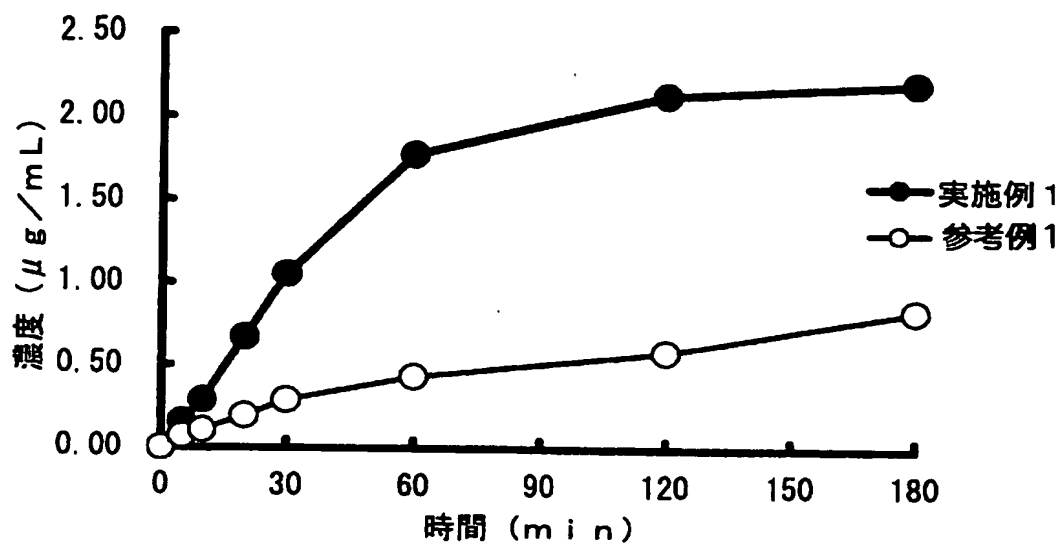
[図3]



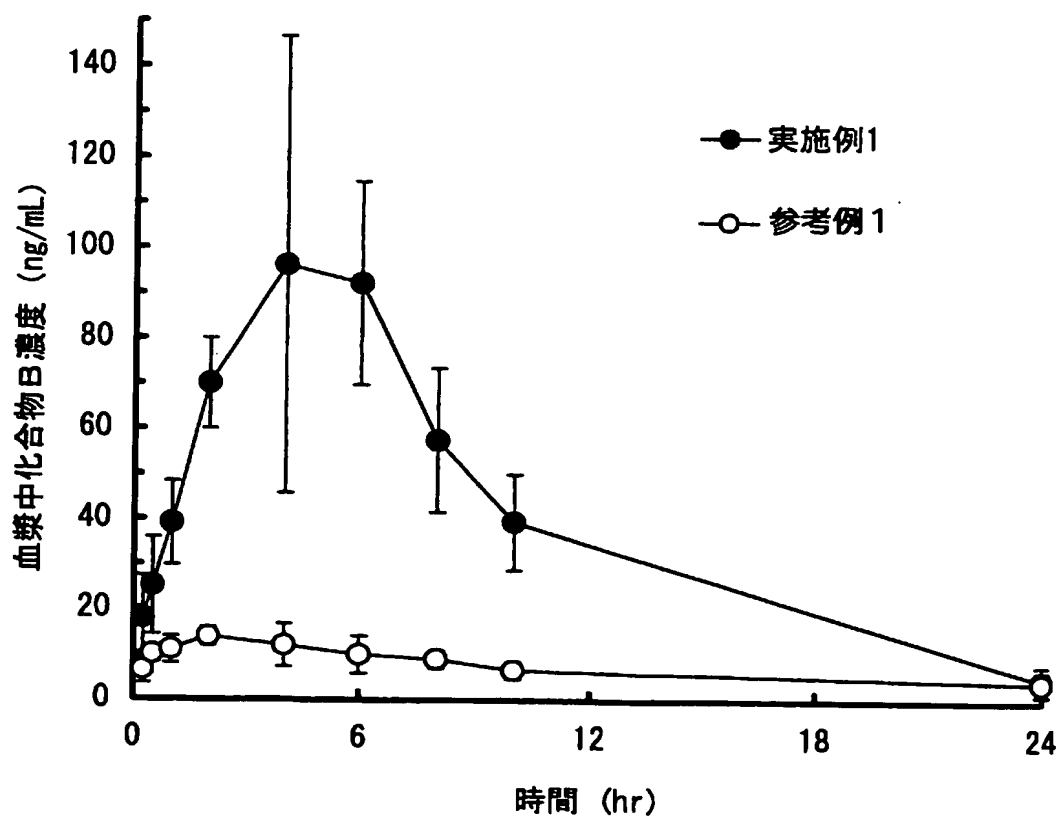
[図4]



[図5]



[図6]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008729

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/55, A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI/L

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03/55885 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 10 July, 2003 (10.07.03), Claims; examples (Family: none)	1-7
P, A	WO 03/55886 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 10 July, 2003 (10.07.03), Claims; examples (Family: none)	1-7
A	WO 99/16770 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 08 April, 1999 (08.04.99), Claims; example 20 & CA 2305307 A & EP 1026167 A1	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 August, 2004 (10.08.04)

Date of mailing of the international search report  
24 August, 2004 (24.08.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008729

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/00258 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 03 January, 1997 (03.01.97), Claims & EP 834512 A1 & US 6093714 A & CN 1190971 A	1-7
A	WO 95/18130 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 06 July, 1995 (06.07.95), Claims & EP 686636 A1 & US 5686442 A & US 5840895 A	1-7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008729

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 8 pertains to method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/008729

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/55, A61P37/08

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI/L

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 03/55885 A1 (明治製菓株式会社) 2003. 07. 10, 請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-7
PA	WO 03/55886 A1 (明治製菓株式会社) 2003. 07. 10, 請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-7
A	WO 99/16770 A1 (明治製菓株式会社) 1999. 04. 08, 請求の範囲, 実施例 20 & CA 2305307 A & EP 1026167 A1	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 08. 2004

国際調査報告の発送日

24. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

関 政立

4C

8619

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 97/00258 A1 (明治製菓株式会社) 1997. 0 1. 03, 請求の範囲 & EP 834512 A1 & US 6093714 A & CN 1190971 A	1-7
A	WO 95/18130 A1 (明治製菓株式会社) 1995. 0 7. 06, 請求の範囲 & EP 686636 A1 & US 5686442 A & US 5840895 A	1-7

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
人の身体の治療による処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。